Münster 1935 No 16 Med DiSS

Aus dem Pharmakologischen Institut
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)
Direktor: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund

Ueber den Einfluß von Arsenit und Arseniat auf den intermediären Kohlenhydratstoffwechsel

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster / Westf.

Vorgelegt von
Maria Bisping
aus Münster / Westf.

1934

Druckausführung Buchdruckerei Franz Grube, Werne a. d. Lippe

Dekan: Prof. Dr. Klinge

Referent: Privatdozent Dr. med. et phil. W. Haarmann

Korreferent: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

Meinen lieben Eltern!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547224_0049

Ueber den Einfluß von Arsenit und Arseniat auf den intermediären Kohlenhydratstoffwechsel.

Der Einfluß von Arsenverbindungen auf den Gesamtstoffwechsel hat die gegensätzliche Wirkung von kleinen und großen Gaben kennengelehrt. Große Dosen führen zu einer Gewichtsabnahme, niedrige Dosen dagegen zu einer Gewichtszunahme. Der Stoffansatz wird auf eine Steigerung der aufbauenden Vorgänge zurückgeführt und zwar besonders durch eine Hemmung der oxydativen Abbauvorgänge. Im allgemeinen werden die Arsenite als wirksamer angesehen als die Arseniate. Am Stoffwechsel überlebender Gewebe sind bisher nur wenige Untersuchungen, hauptsächlich über das Milchsäurebildungsvermögen und den Sauerstoffverbrauch der Gewebe ausgeführt, die z. T. widersprechende Ergebnisse gezeitigt haben. Das Milchsäurebildungsvermögen wird nach Dresel[1]) durch arsenige Säure gehemmt, die Sauerstoffzehrung dagegen ist erheblich stärker gehemmt, sodaß er die Wirkung des Arsens mit der Blausäurewirkung vergleicht. Hori[2]), Szent György[3]) und Vögtlin[4]) fanden gleichfalls den Sauerstoffverbrauch der verschiedensten Organe durch arsenige Säure herabgesetzt, desgleichen Warburg[5]) und Onaka[6]), ebenso die Atmung von kernhaltigen roten Blutkörperchen. Eine Förderung des Sauerstoffverbrauchs wurde von keinem der Untersucher festgestellt. Natriumarseniat in einer Konzentration von

---

[1]) Dresel: Biochem. Z. 178, 70, 1926.
[2]) Hori: Jap. J. med. Sci. Trans. IV. Pharmakol. 3, 97, 1929; zit. n. Ronas Ber. ü. d. ges. Physiologie. 54, 116, 1930.
[3]) Szent György: Biochem. J. 24, 1723, 1930.
[4]) Vögtlin, C.: Publ. Health. Rep. 1930, I, zit. nach Ronas Ber. ü. d. ges. Physiologie, 65, 536, 1932.
[5]) Warburg: Hoppe-Seylers Ztschr. f. physiol. Chem. 70, 426, 1911.
[6]) Onaka: ebenda 70, 433, 1911.

5.10^{-3} m regt nach Meyerhof[7]) die Milchsäurebildung und den Sauerstoffverbrauch überlebenden Gewebes um 100 % an, desgleichen die Milchsäurebildung aus Hexosediphosphat.[8]) Alle genannten Autoren verwenden zu ihren Versuchen relativ hohe Konzentrationen der Arsenverbindungen. Die Untersuchung von intermediären Stoffwechselvorgängen, wie sie im hiesigen Institut systematisch durchgeführt werden, haben ergeben, daß die Wirkungsrichtung eines Arzneistoffes in hohem Maße von seiner Konzentration im Gewebe abhängig ist, daß ferner die absolute Höhe der jeweils fördernden oder hemmenden Konzentration an den einzelnen Objekten verschieden ist. Die Versuche wurden mit der besonderen Fragestellung angestellt, ob etwa die Wirkungsrichtung eines Stoffes durch zunehmende Verdünnung verändert wird. Die gegensätzliche Wirkung von kleinen und großen Arsengaben ließ sich dann auch an nahezu allen untersuchten Stoffwechselvorgängen im Gewebe nachweisen.

Leifert[9]) untersuchte die sauerstoffverbrauchenden Vorgänge in überlebendem Gewebe und erhob als wichtigsten Befund die auffallende und in allen Versuchen wiederkehrende Tatsache eines dreiphasischen Verlaufes der Oxydationsvorgänge. Schwächste und stärkste Konzentrationen wirken hemmend, mittere Konzentrationen dagegen fördernd. Es treten also drei Punkte der Indifferenz auf. Drei- und fünfwertiges Arsen beeinflussen bei der gleichen Konzentration die Oxydation einer Reihe von Verbindungen in verschiedener, häufig sogar in entgegengesetzter Weise. Die Hemmung der Oxydation durch Arsenit ist weit stärker als durch Arseniat. Bei der Oxydation einer Reihe von Verbindungen bleibt beim Arseniat die Hemmung der Sauerstoffaufnahme aus.

Auch an den Dehydrierungsvorgängen im Gewebe ließ sich in den Versuchen von Brackmann[10]) in vielen Fällen die Umkehrwirkung von kleinen und großen Arsengaben nachweisen. Arsenit regt in starken Verdünnungen die Dehydrierungs-

---

[7]) Meyerhof: Die chemischen Vorgänge im Muskel, Berlin, Springer 1930, S. 114.
[8]) derselbe: ebenda S. 156.
[9]) Leifert: Inaugural-Dissertation, Münster, 1933.
[10]) Brackmann: Inaugural-Dissertation, Münster, 1933.

vorgänge im Skelettmuskel an, ferner den Abbau des Glykogens, der Glukose und des Hexosediphosphats, in hohen Konzentrationen verlaufen diese Vorgänge dagegen verlangsamt. Beim Arseniat sind nur hin und wieder Einwirkungen feststellbar. Drei- und fünfwertiges Arsen verhält sich bei Dehydrierungen also grundsätzlich anders. Im Gegensatz zu den Oxydationen werden die Dehydrierungen durch sehr starke Verdünnungen vom Arsen nicht gehemmt.

S u r k a m p ,[11]) der die Einwirkung von Arsenit und Arseniat auf den Phosphatstoffwechsel bearbeitete, konnte gleichfalls bestimmte Gesetzmäßigkeiten auffinden, die sich aus der Konzentration der Gifte ergaben. In stärkeren Verdünnungen verzögern 3- und 5wertiges Arsen die Phosphatabspaltung aus Hexosediphosphat und Glyzerinphosphat im Skelettmuskel und in der Leber. Die maximal hemmenden Konzentrationen liegen annähernd bei denselben Verdünnungen, bei denen auch die Oxydationen besonders stark gehemmt werden. Bei hohen Konzentrationen wird die Phosphatabspaltung gefördert, durch Arseniat stärker als durch Arsenit. Diese Wirkungskurve der Arsenverbindungen auf die Phosphatabspaltung hat einen zweiphasischen Verlauf und nicht wie bei den Oxydationen einen dreiphasischen Verlauf, in denen in höheren Konzentrationen die Oxydation verlangsamt, die phosphorsäureesterspaltenden Vorgänge beschleunigt verlaufen. Die oxydativen Zelleistungen werden durch hohe Arsenkonzentrationen in umgekehrter Richtung beeinflußt wie anaerobe Spaltungsvorgänge, bezogen auf die Zerlegung von Phosphorsäureestern. Die Phosphatveresterung, das ist die Bildung von Zuckerphosphorsäuren, die die Vorbedingung für den Zuckerabbau im Gewebe ist, wird durch große und kleine Arsengaben verzögert, durch mittlere dagegen gefördert, ein Reaktionsablauf wie er sich in gleicher Weise bei der Oxydation findet. Die Steigerung der Zuckerverbrennung bzw. die Hemmungen dürften wahrscheinlich z. T. auf die beschleunigte Bildung bzw. verlangsamte Spaltung der Zuckerphosphorsäuren im Gewebe zu beziehen sein.

Es war die Aufgabe der vorliegenden Arbeit, eine weitere Stoffwechselleistung des Gewebes, die ohne Sauerstoffgegenwart

[11]) Surkamp: Inaugural-Dissertation, Münster, 1934 in Vorbereitung.

vor sich geht, zu untersuchen. Geprüft wurde die Milchsäurebildung im Gewebe aus den im Gewebe vorgebildeten Kohlenhydraten sowie aus zugesetzten Zuckern, ferner das anaerobe Verschwinden der Milchsäure und die Zuckerbildung in der Leber.

Die Versuchstechnik war die im hiesigen Institut übliche.

Versuchsserie I.

In den folgenden Versuchen wurde die Milchsäurebildung am Skelettmuskelgewebe vom Kaninchen untersucht und zwar unter der Einwirkung von Arsenit und Arseniat. Der Skelettmuskel vom Kaninchen eignet sich besonders für das Studium des Abbaus von Glykogen und Hexosediphosphat, da die Versuche von Haarmann[12]) gezeigt haben, daß diese Kohlenhydrate besonders leicht und in großem Umfang zu Milchsäure gespalten werden. Neben der Milchsäurebildung aus diesen beiden Zuckern wurde auch die Milchsäurenachbildung aus den im Gewebe präformierten Kohlenhydraten geprüft.

Die Versuchsergebnisse sind aus der Tabelle 1 zu ersehen.

Wie aus den Versuchen hervorgeht, ist die Wirkungsweise der Arsenverbindungen bei Verwendung von Skelettmuskulatur von verschiedenen Tieren starken individuellen Schwankungen unterworfen. Je nach der Konzentration der Gifte kommen Förderungen oder Hemmungen der Milchsäurebildung zur Beobachtung. Es lassen sich nur schwer Gesetzmäßigkeiten aufstellen. Die Wirkungen der gleichen Arsenit- und Arseniatkonzentrationen dürfen deshalb nur an gleichem Versuchsmaterial, das vom selben Tier stammen muß, miteinander verglichen werden.

Bei Betrachtung der Versuchsergebnisse fällt zunächst auf, daß sich kaum zwei gleiche Arsenit- und Arseniatkonzentrationen finden lassen, die gleiche Milchsäuremengen entstehen lassen. In gleicher Verdünnung können beide Gifte sich sogar umgekehrt verhalten, derart, daß die eine Verbindung die Milchsäurebildung hemmt und die andere sie fördert. Ein bestimmtes

[12]) Biochem. Ztschr. S. 255, 103, 1932.

Tabelle 1. Skelettmuskel (Kaninchen).
Milchsäure: mg %.

Versuchsanordnung		Versuch 1			Versuch 2			Versuch 3
		ohne Zusatz	Glykogen	Hexosediphosphat	ohne Zusatz	Glykogen	Hexosediphosphat	ohne Zusatz
Direkter Versuch		525	525	525	438	438	438	584
Nullversuch		666	666	666	750	750	750	734
Kontrollversuch		666	1494	1203	750	1161	1017	734
Arsenit	1.10^{-6}	627	1098	861	981	1206	966	902
	1.10^{-5}	714	1494	990	732	1185	988	1112
	1.10^{-4}	690	1443	1047	660	1179	999	1000
	1.10^{-3}	612	1002	1083	816	1128	909	1036
	1.10^{-2}	606	827	858	810	1188	1044	1028
Arseniat	1.10^{-6}	564	1449	1023	909	1198	1008	1084
	1.10^{-5}	570	1386	1047	750	850	1083	1126
	1.10^{-4}	648	1494	957	822	864	996	938
	1.10^{-3}	792	1050	912	801	1135	1026	976
	1.10^{-2}	612	918	882	849	1194	927	1052

Tabelle 1 (Fortsetzung). Skelettmuskel (Kaninchen)
Milchsäure: mg %.

Versuchsanordnung		Versuch 4			Versuch 5		
		ohne Zusatz	Glykogen	Hexosediphosphat	ohne Zusatz	Glykogen	Hexosediphosphat
Direkter Versuch		543	543	543	546	546	546
Nullversuch		669	669	669	672	672	672
Kontrollversuch		669	1392	1087	672	1026	1266
Arsenit	1.10^{-10}	614	1170	1028	669	1002	1260
	1.10^{-8}	619	1344	1037	660	1020	1278
	1.10^{-6}	672	1419	1029	711	987	1206
	1.10^{-4}	723	1320	1197	630	804	1211
	1.10^{-2}	660	1116	957	657	813	1323
Arseniat	1.10^{-10}	619	957	1017	606	1020	912
	1.10^{-8}	690	1272	927	594	1119	1299
	1.10^{-6}	696	1347	837	675	1002	1374
	1.10^{-4}	711	1350	996	701	780	1404
	1.10^{-2}	708	1212	1224	657	840	1437

Tabelle 1 (Fortsetzung). Skelettmuskel (Kaninchen).

Versuch 6:

Versuchsanordnung		Milchsäure: mg %		Milchsäurenachbild.: mg %		Milchsäurebild. % v. Kontrollvers.	
		Glykogen	Hexosediphosphat	Glykogen	Hexosediphosphat	Glykogen	Hexosediphosphat
Direkter Versuch		648	648	—	—	—	—
Nullversuch		736	736	88	88	—	—
Kontrollversuch		1560	1478	912	830	100	100
Arsenit	1.10^{-11}	1406	1488	758	840	83	101
	1.10^{-10}	1380	1520	732	872	80	105
	1.10^{-9}	1240	1536	592	888	65	107
	1.10^{-8}	1220	1552	572	904	63	109
	1.10^{-7}	1108	1596	460	960	50	115
	1.10^{-6}	1212	1692	564	1044	62	126
	1.10^{-5}	1232	1488	584	840	64	101
	1.10^{-4}	1208	1410	560	762	62	92
	1.10^{-3}	1200	1324	552	678	61	82
	1.10^{-2}	1044	1376	396	728	43	88
Arseniat	1.10^{-11}	1452	1492	804	844	89	102
	1.10^{-10}	1136	1492	488	844	54	102
	1.10^{-9}	1192	1560	474	912	52	110
	1.10^{-8}	1092	1380	444	732	49	88
	1.10^{-7}	1176	1328	528	680	58	82
	1.10^{-6}	1208	1484	560	836	62	100
	1.10^{-5}	1228	1528	580	880	64	106
	1.10^{-4}	1400	1508	752	860	82	104
	1.10^{-3}	1500	1364	852	716	93	86
	1.10^{-2}	1420	1360	772	712	85	86

Maximum oder Minimum der Milchsäurewerte gibt es nicht. Sie liegen in jedem Versuch bei einer anderen Konzentration. Besonders unsicher und stark wechselnd je nach dem Versuchstier ist die Wirkung der Arsenverbindung auf die Milchsäurenachbildung aus den im Gewebe stets vorhandenen Kohlenhydraten. In dem einen Versuch können die fördernden Einflüsse des Arsens ganz im Vordergrund stehen, im anderen Versuch dagegen ganz die hemmenden. In Versuch 1 ist z. B. die Milchsäurenachbildung nur durch die Konzentration 1.10^{-5} und 1.10^{-4} Arsenit und 1.10^{-3} Arseniat gesteigert, durch die übrigen Konzentrationen dagegen gehemmt worden. Im Versuch 2 hat lediglich die Konzentration 1.10^{-4} Arsenit gehemmt und im Versuch

Tabelle 1 (Fortsetzung). Skelettmuskel (Kaninchen).
Versuch 7.

Versuchsanordnung		Milchsäure: mg %		Milchsäure-nachbild.: mg %		Milchsäurebild. % v. Kontrollvers.	
		Glykogen	Hexosediphosphat	Glykogen	Hexosediphosphat	Glykogen	Hexosediphosphat
Direkter Versuch		501	501	—	—	—	—
Nullversuch		597	597	—	—	—	—
Kontrollversuch		864	801	277	204	100	100
Arsenit	1.10^{-11}	840	804	243	207	88	102
	1.10^{-10}	777	810	180	213	65	104
	1.10^{-9}	726	810	129	213	47	104
	1.10^{-8}	699	837	102	240	37	118
	1.10^{-7}	798	894	201	297	73	145
	1.10^{-6}	795	—	198	123	72	—
	1.10^{-5}	801	858	204	261	74	128
	1.10^{-4}	810	879	213	282	77	138
	1.10^{-3}	708	876	111	279	40	137
	1.10^{-2}	555	669	42	72	0	35
Arseniat	1.10^{-11}	861	786	264	189	95	93
	1.10^{-10}	942	—	345	—	124	—
	1.10^{-9}	786	786	189	189	68	93
	1.10^{-8}	726	1020	129	423	47	208
	1.10^{-7}	864	948	267	351	97	172
	1.10^{-6}	828	954	231	357	84	175
	1.10^{-5}	719	879	122	282	44	138
	1.10^{-4}	918	984	321	387	116	189
	1.10^{-3}	984	858	387	261	139	128
	1.10^{-2}	945	1044	348	447	126	218

3 bestehen nur Förderungswirkungen der Arsenverbindungen. Die gegenüber dem Kontrollversuch gesteigerte Milchsäurebildung kann sehr erheblich sein. Sie beträgt im Versuch 1 für das Arsenit 34 % und für das Arseniat 89 %, in Versuch 2 72 % bzw. 51 %, in Versuch 3 250 % bzw. 262 %. Meyerhof[13]) gibt für eine Arseniatkonzentration von 5.10^{-3} m, die der höchsten von uns angewendeten Konzentration entspricht, eine Steigerung der Milchsäurebildung von 100 % an. Nach unseren Versuchen beträgt die Steigerung in Versuch 2 32 %, in Versuch 3 212 %, in Versuch 4 31 %, während in den übrigen Versuchen

[13]) Meyerhof: l. c.

eine Hemmung auftritt, die sogar sehr erheblich sein kann. Unsere Versuche bilden also nur in der Hälfte aller Fälle eine Bestätigung der Meyerhof'schen Versuche.

Die Milchsäurebildung aus Glykogen wird sowohl durch die Salze der arsenigen wie auch der Arsensäure regelmäßig in allen Fällen verschlechtert, falls wir von gelegentlichen minimalen Steigerungen absehen. Maximale Hemmung liegt durchaus nicht in allen Fällen bei den höchsten Giftkonzentrationen, sondern zumeist bei stärkeren Verdünnungen. Das Arseniat ist annähernd gleich wirksam wie das Arsenit, oft aber dem Arsenit überlegen. Die Wirkungskurven der beiden Arsenverbindungen haben folgenden Verlauf. Bereits in sehr starken Verdünnungen beginnt der hemmende Einfluß des Arsens auf die Milchsäurebildung. Er läßt mit ansteigender Konzentration nach. In den meisten Fällen werden wieder Milchsäurewerte erreicht, die dem Kontrollversuch entsprechen, d. h. das Gift verhält sich indifferent. In anderen Fällen werden die Milchsäurewerte des Kontrollversuchs geringfügig überschritten, sie können aber auch weit unter den Werten des Kontrollversuchs bleiben (vgl. Vers. 6). Bei weiter gesteigerter Giftkonzentration sinken dann die Milchsäurewerte stark ab. Diese letzte Phase des Wirkungsverlaufes wird jedoch nicht regelmäßig erreicht (Vgl. Versuch 2).

Für den Hexosediphosphatabbau gilt das Gleiche wie für den Glykogenabbau, doch mit der Einschränkung, daß hier des öfteren eine z. T. nicht unerhebliche Steigerung der Milchsäurebildung zur Beobachtung kommt und zwar sowohl bei starken Verdünnungen als auch bei hohen Konzentrationen.

Versuchsserie II.

In den folgenden Versuchen wurde die Milchsäurebildung aus Glukose untersucht. Als Untersuchungsmaterial diente Herzmuskulatur und Hirngewebe, Organe, die im Gegensatz zum Skelettmuskel gerade die Glukose besonders leicht in Milchsäure überführen. Herzmuskulatur und Hirngewebe wurden deswegen getrennt untersucht, weil diese beiden Organe die

Glukose in verschiedener Weise abbauen. Im Herzmuskel geht der Glukoseabbauweg über Hexosephosphorsäuren, nicht aber im Hirngewebe.

Tabelle 2. Glukosezusatz.

Herz, Hirn (Hund).

Versuchsanordnung		Herz		Hirn	
		Versuch 1	Versuch 2	Versuch 3	Versuch 4
Direkter Versuch		300	216	204	90
Nullversuch		324	382	212	135
Kontrollversuch (Glukose)		618	1020	690	812
Arsenit	1.10^{-11}	552	—	660	—
	1.10^{-10}	522	—	642	—
	1.10^{-9}	504	—	762	—
	1.10^{-8}	510	—	756	—
	1.10^{-7}	498	—	708	—
	1.10^{-6}	540	846	600	802
	1.10^{-5}	600	945	582	1070
	1.10^{-4}	592	794	672	1070
	1.10^{-3}	534	595	762	755
	1.10^{-2}	420	333	342	338
Arseniat	1.10^{-11}	588	—	672	—
	1.10^{-10}	522	—	624	—
	1.10^{-9}	486	—	600	—
	1.10^{-8}	450	—	576	—
	1.10^{-7}	426	—	636	—
	1.10^{-6}	492	922	672	818
	1.10^{-5}	498	1008	654	858
	1.10^{-4}	570	980	654	910
	1.10^{-3}	606	850	654	810
	1.10^{-2}	552	550	666	535

In ähnlicher Weise wie der Glykogenabbau wird auch der Abbau der Glukose im Herzmuskel durch die Arsenverbindungen verschlechtert. In höheren Konzentrationen ist das Arsenit dem Arseniat an Toxizität weit überlegen. Bei einer Konzentration von 1.10^{-2} Arsenit ist das Milchsäurebildungsvermögen

aus Glukose fast vollkommen unterdrückt. Die tiefsten Milchsäurewerte liegen abgesehen von den höheren Konzentrationen, die im lebenden Organismus niemals auftreten können, bei einer Konzentration von 1.10^{-7} Arsenit und auch Arseniat.

Der Glukoseabbau durch Hirngewebe verhält sich den Giften gegenüber anders. Bei der höchsten Konzentration setzt das Arsenit die Milchsäurebildung sehr stark herab, das Arseniat ganz wesentlich schwächer. In stärkeren Verdünnungen, besonders stark beim Arsenit, ist die Milchsäurebildung gegenüber dem Kontrollversuch angeregt. Besonders in mittleren Konzentrationen ist die Milchsäurebildung vermindert. In Versuch 3 tritt bei einer Konzentration von 1.10^{-9} bis 1.10^{-7} eine entgegengesetzte Wirkung des Arsenits und Arseniats zutage. Das Arsenit beschleunigt die Milchsäurebildung aus Glukose, das Arseniat hemmt sie. Bei der gleichen Arsenitkonzentration ist der Glukoseabbau im Herzmuskel stark vermehrt. Daraus geht hervor, daß die beiden Abbauwege der Glukose im Herzmuskel einerseits und Hirn andererseits einem Gift gegenüber eine verschiedene Empfindlichkeit besitzen.

Versuchsserie III.

In den bisher beschriebenen Versuchen wurde die Milchsäurebildung aus Kohlenhydraten untersucht. In den folgenden Versuchen sollen die Einwirkungen von Arsenit und Arseniat auf den anaeroben Entgiftungsvorgang der Milchsäure geprüft werden. Während man früher allgemein annahm, daß die Milchsäure das Endprodukt des anaeroben Zuckerabbaus im Gewebe ist, konnte Haarmann[14]) den Nachweis erbringen, daß auch in Abwesenheit von Sauerstoff der Organismus über Mittel verfügt, erhebliche Mengen von Milchsäure zum Verschwinden zu bringen. Um diesen anaeroben Milchsäureschwund sichtbar zu machen, ist es erforderlich, die Milchsäurenachbildung im Gewebe zu unterdrücken. Das gelingt leicht durch Zusatz von monobromessigsaurem Natrium (1:500). Der Milchsäureschwund läßt sich durch Zusatz von Milchsäure in Form von

[14]) Haarmann: Biochem. Z. 256, 326, 1932.

Natriumlaktat steigern. Unsere Versuche, die mit Leber und Hirn angestellt wurden, erhielten von vorneherein einen Zusatz von Natriumlaktat, weil der Milchsäuregehalt dieser Gewebe sehr niedrig ist. Beim Skelettmuskel unterblieb dieser Zusatz.

Die Versuchsergebnisse sind aus der Tabelle 3 und 4 ersichtlich.

Tabelle 3a. Monobromacetat.

Milchsäure: mg %.

Versuchsanordnung		Leber		Hirn		Muskel
		Vers. 1	Vers. 2	Vers. 3	Vers. 4	Vers. 5
direkt		150	132	—	118	584
direkt (Laktat)		930	1077	2820	1650	—
Nullversuch		213	256	—	180	734
Kontrollversuch (Bromacetat)		945	840	2180	1221	514
Arsenit	1.10^{-6}	564	706	1780	1138	540
	1.10^{-5}	849	710	1820	—	748
	1.10^{-4}	843	706	2100	1290	462
	1.10^{-3}	837	695	2400	1218	500
	1.10^{-2}	960	950	2530	935	584
Arseniat	1.10^{-6}	885	625	1850	1162	544
	1.10^{-5}	675	650	2470	—	536
	1.10^{-4}	807	518	2580	986	460
	1.10^{-3}	912	712	2280	1330	582
	1.10^{-2}	948	858	2260	1460	548
Versuchstier:		Hund				Kaninchen

Die Versuche erbrachten den Nachweis, daß hohe Konzentrationen der Arsenverbindungen die Fähigkeit des Organismus, Milchsäure zum Verschwinden zu bringen, herabsetzen, starke Verdünnungen dagegen steigern. Der gegenüber dem

Tabelle 3b. Monobromacetat.
Milchsäure: % vom direkten Versuch.

Versuchsanordnung		Leber		Hirn		Muskel
		Vers. 1	Vers. 2	Vers. 3	Vers. 4	Vers. 5
Kontrollversuch		102	79	77	74	88
Arsenit	1.10^{-6}	61	66	63	69	93
	1.10^{-5}	91	66	64	—	82
	1.10^{-4}	91	66	75	78	79
	1.10^{-3}	90	65	85	74	86
	1.10^{-2}	103	88	90	57	100
Arseniat	1.10^{-6}	95	58	66	71	93
	1.10^{-5}	73	60	87	—	92
	1.10^{-4}	87	48	92	60	79
	1.10^{-3}	98	66	81	81	100
	1.10^{-2}	103	81	80	89	94

Tabelle 4. Monobromacetat.
Leber, Versuch 6: Hund; Versuch: 7 Kaninchen.

Versuchsanordnung		Milchsäure: mg %		Milchs.: % v. dir. Vers.	
		Vers. 6	Vers. 7	Vers. 6	Vers. 7
direkt Laktat		1088	790	100	100
Kontrollversuch		1030	665	95	84
Arsenit	1.10^{-10}	956	623	88	79
	1.10^{-8}	1020	649	94	82
	1.10^{-6}	1000	652	92	82
	1.10^{-4}	1042	694	96	88
	1.10^{-2}	1044	688	96	87
Arseniat	1.10^{-10}	820	650	75	82
	1.10^{-8}	994	414	91	52
	1.10^{-6}	1038	409	95	52
	1.10^{-4}	1010	550	93	70
	1.10^{-2}	1022	630	92	80

Kontrollversuch gesteigerte anaerobe Milchsäureschwund ist in den meisten Versuchen sehr stark. In einzelnen Versuchen, das gilt besonders für die Leberversuche 1, 2 und 7, ist das Arseniat dem Arsenit weit überlegen. Machen wir die Annahme, daß der anaerobe Milchsäureschwund der Ausdruck für die Fähigkeit des Organismus ist, Milchsäure wieder zu Zucker aufzubauen, so würden unsere Versuche ganz im Sinne der Auffassung sprechen, daß unter der Arsenwirkung die aufbauenden Vorgänge beschleunigt werden, der Stoffansatz also gefördert wird.

Versuchsserie IV.

Das Zentralorgan des Kohlenhydratstoffwechsels ist die Leber. Die Höhe des Blutzuckerspiegels ist ganz von der Schnelligkeit der Zuckerbildung in der Leber abhängig. Wird aus Leberglykogen verstärkt Zucker abgebaut, dann muß der Blutzuckergehalt ansteigen.

In Tabelle 5 ist ein Versuch zusammengestellt, aus dem der Einfluß der Arsenverbindungen auf die Zuckerbildung aus Glykogen bzw. aus zugesetzter Stärke, die sich wie Glykogen verhält, ersichtlich ist.

Die Zuckerbildung in der Leber wird sowohl durch Arsenit wie Arseniat beschleunigt. Das Arseniat ist dem Arsenit an Wirkungsstärke überlegen. Die maximalen Zuckerwerte treten besonders in stärkeren Verdünnungen vom Arsen auf. Höhere Konzentrationen sind wirkungslos bzw. verschlechtern sie die Zuckerbildung in geringerem Umfang.

In welcher Weise Arsen auf den Blutzuckergehalt des lebenden Tieres einwirkt, läßt sich aus unseren Versuchen nicht voraussagen, da sich aus den im Vorstehenden beschriebenen Versuchen ergeben hatte, daß auch die Resynthesefähigkeit des Organismus gesteigert ist. Beim lebenden Tier laufen beide Vorgänge nebeneinander. Im überlebenden Gewebe findet ein Aufbau des Zuckers zu Glykogen nicht statt, es kann nur der Glykogenabbau untersucht werden.

Tabelle 5. Leber (Hund).
mg % Glukose.

Versuchsanordnung	mg % Glukose		mg % Glukosenachbildung		Glukosebildung: % v. Kontrollvers.	
direkt	4480		—		—	
Nullversuch	5520		1040		—	
Kontrolle (Stärke)	6840		2360		100	
	Arsenit	Arseniat	Arsenit	Arseniat	Arsenit	Arseniat
1.10^{-11}	6890	7200	2410	2720	102	115
1.10^{-10}	6880	7620	2400	3140	102	133
1.10^{-9}	7560	7560	3080	3080	131	131
1.10^{-8}	7720	7560	3240	3080	137	131
1.10^{-7}	7060	7420	2580	2940	109	125
1.10^{-6}	6980	7200	2500	2720	106	115
1.10^{-5}	6880	7560	2400	3080	102	131
1.10^{-4}	6840	7280	2360	2800	100	119
1.10^{-3}	6820	6920	2340	2440	99	103
1.10^{-2}	6500	6700	2020	2220	86	94

Zusammenfassung.

Unter der Einwirkung von Arseniten und Arseniaten wird die Milchsäurebildung aus Glykogen durch den Skelettmuskel gehemmt, ferner die Milchsäurebildung aus Glukose im Herzmuskel. Die Hemmung der Milchsäurebildung ist bereits in starken Verdünnungen der Arsenverbindungen sehr erheblich, sie läßt mit ansteigender Giftkonzentration nach und wird durch hohe Konzentrationen erneut verstärkt. Die Milchsäurebildung aus Hexosediphosphat im Skelettmuskel und aus Glukose im Hirngewebe wird gleichfalls durch Arsen verringert. Eine Ausnahme bilden besonders bestimmte Arsenitkonzentrationen, die die Milchsäurebildung anregen. Der anaerobe Milchsäureschwund und die Zuckerbildung in der Leber wird besonders durch niedrige Arsenkonzentrationen stark gefördert.

Zu aufrichtigem Dank fühle ich mich Herrn Priv.-Doz. Dr. Dr. Haarmann verpflichtet, der mir bei den Versuchen und bei der Abfassung meiner Arbeit in liebenswürdigster Weise mit seinem Rat zur Seite gestanden hat. Gleichfalls spreche ich Herrn Prof. Dr. Freund meinen Dank aus.

Lebenslauf.

Am 19. Februar 1907 wurde ich als Tochter des Restaurateurs Carl Bisping und seiner Frau Katharina, geb. Scheffer, zu Münster (Westf.) geboren. Nach vierjährigem Besuch der Volksschule und nach weiterem zweijährigen Besuch der Mittelschule in Münster kam ich Ostern 1919 auf das Lyzeum und Oberlyzeum im Vorsehungskloster, St. Mauritz bei Münster. Von Ostern 1925—1928 besuchte ich das Marien-Oberlyzeum zu Münster, an dem ich am 3. März 1928 die Reifeprüfung bestand. Ich studierte in Freiburg i. Br., Wien und Münster (Westf.). Hier bestand ich im Juli 1930 das Physikum und im Dezember 1933 das Staatsexamen. Vom 18. Dezember 1933 bis August 1934 war ich im Säuglingsheim und Kinderkrankenhaus zu Münster und seitdem bin ich an der hiesigen Medizinischen Universitätsklinik als Medizinal-Praktikantin tätig.

Die mündliche Doktor-Prüfung fand am 9. Mai 1934 statt.